

**SOLUBILIZED EYE DROP****Publication number:** JP8198746**Publication date:** 1996-08-06**Inventor:** AOSHIMA SHUJI; KOIDE MISAO**Applicant:** LION CORP**Classification:****- International:** A61K9/08; A61K31/07; A61K47/12; A61K9/08;  
A61K31/045; A61K47/12; (IPC1-7): A61K31/07;  
A61K9/08; A61K47/12**- European:****Application number:** JP19950024655 19950118**Priority number(s):** JP19950024655 19950118[Report a data error here](#)**Abstract of JP8198746**

**PURPOSE:** To obtain a solubilized eye drop high in antiseptic effect and reduced in eye irritancy by mixing sorbic acid in an eye drop prepared by solubilizing vitamin A and/or a carboxylic acid compound with a nonionic surfactant. **CONSTITUTION:** This eye drop contains (A) pref. each 0.01-0.05wt.% of vitamin A and/or a carboxylic acid derivative of the formula ( $R<1>$  to  $R<9>$  are each H or alkyl; X is N or CH; A is CONH or NHCO) [e.g. 5-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,6,8-tetramethyl-2-naphthalenylcarbamoyl) pyridine-2-carboxylic acid], (B) pref. 0.05-5wt.% of a nonionic surfactant (e.g. polyoxyethylene hardened castor oil), and (C) 0.1-1wt.% of a sorbic acid. It is preferable that the pH value of this eye drop be adjusted to 5-8.5.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-198746

(43)公開日 平成8年(1996)8月6日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/07  
9/08  
47/12

識別記号  
V  
K

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全5頁)

(21)出願番号 特願平7-24655  
(22)出願日 平成7年(1995)1月18日

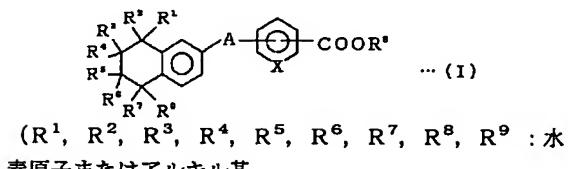
(71)出願人 000006769  
ライオン株式会社  
東京都墨田区本所1丁目3番7号  
(72)発明者 青島 修治  
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ  
ン株式会社内  
(72)発明者 小出 操  
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ  
ン株式会社内  
(74)代理人 弁理士 白村 文男

(54)【発明の名称】 可溶化点眼剤

(57)【要約】

【構成】 (a) ビタミンA類および/または化1の一般式(I)に示されるカルボン酸誘導体、(b) 非イオン界面活性剤、(c) ソルビン酸類を配合した可溶化点眼剤。

【化1】

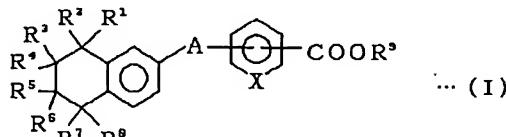


【効果】 本発明によれば、ビタミンA類および/またはカルボン酸誘導体を非イオン界面活性剤により可溶化した点眼剤において、ソルビン酸を配合することにより、防腐効果が高くかつ眼に対する刺激性を低減することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) ビタミンA類および/または下記の化1の一般式(I)に示されるカルボン酸誘導体、  
(b) 非イオン界面活性剤、  
(c) ソルビン酸類を配合したことを特徴とする可溶化点眼剤。

【化1】



(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> : 水素原子またはアルキル基  
X : 窒素原子またはC-H  
A : -CO-NH-または-NH-CO-)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビタミンA類および/または一般式(I)のカルボン酸誘導体を非イオン界面活性剤により可溶化した点眼剤に関し、更に詳しくは、ソルビン酸類を配合することにより、防腐効果を高め、かつ眼に対する刺激性を低減した可溶化点眼剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ビタミンA油、ビタミンA脂肪酸エステルなども含めてビタミンA類は、人間または動物に対する視覚、粘膜などの正常維持機能を有し、その欠乏により夜盲症、角結膜乾燥症などを引き起こすため、眼には欠くことのできない物質である。また、一般式(I)のカルボン酸誘導体はビタミンA類の1つであるレチノイン酸様の生理活性を有するので(特開平6-263702号公報参照)、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、白血病、癌および免疫疾患の治療に有効である。

【0003】 このように有用性の高いビタミンA類、カルボン酸誘導体は水に対する溶解性が低いため、使用性のよい水性点眼剤とするには、非イオン界面活性剤により可溶化することが一般的である。

【0004】 ところで、点眼剤には二次汚染防止のため、防腐剤の配合を欠かすことができない。これら防腐剤の中で汎用性が最も高いのは、塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム型カチオン界面活性剤である。これらが、上記の非イオン界面活性剤と共存すると、両者が混合ミセルを形成するなど、防腐効果が著しく低下することが広く知られていた。更に、防腐効力を向上する目的で上記第4級アンモニウム型カチオン界面活性剤をより高濃度で配合すると、特に点眼剤での通常使用濃度(0.02W/V%)以上では、比較的眼に対する刺激や障害が起こり易い等の欠点を有していた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、ビタミンA類および/またはカルボン酸誘導体を非イオン界面活性剤により可溶化した点眼剤の防腐効果を高め、かつ眼に対する刺激性を低減することを目的とする。

【0006】

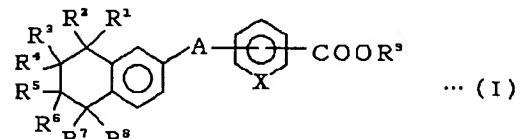
【課題を解決するための手段】 本発明者らは、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤を可溶化剤としたビタミンA類および/またはカルボン酸誘導体点眼剤の防腐効果の向上及び眼に対する刺激性の低減について鋭意研究を行った結果、ソルビン酸類を配合することにより、防腐効果が高く、かつ眼に対する刺激性が極めて低い可溶化点眼剤が得られることを見い出した。

【0007】 即ち、本発明の可溶化点眼剤は、以下の(a), (b)および(c)成分を配合したことを特徴とする。

(a) ビタミンA類および/または以下の一式(I)で示されるカルボン酸誘導体。

【0008】

【化2】



(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> : 水素原子またはアルキル基  
X : 窒素原子またはC-H  
A : -CO-NH-または-NH-CO-)

(b) 非イオン界面活性剤。

(c) ソルビン酸類。

【0009】

【発明の実施態様】 本発明の(a)成分であるビタミンA類とは、ビタミンAそれ自体の他に、ビタミンA油等のビタミンA含有混合物、ビタミンA脂肪酸エステル等のビタミンA誘導体なども含まれる。具体的には、日本ロシュ株式会社パルミチン酸レチノール170万国際単位(I.U.)が挙げられる。このビタミンA類は通常組成物中に0.003~0.1重量%配合することができ、好ましくは0.01~0.05重量%の範囲である。

【0010】 同様に、本発明の(a)成分である上記一般式(I)で示されるカルボン酸誘導体としては、5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)ピリジン-2-カルボン酸、6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)ピリジン-3-カルボン酸、3-ヒドロキシ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイ

ル) 安息香酸等が挙げられる。このカルボン酸誘導体は通常組成物中に0.003~0.1重量%配合することができ、好ましくは、0.01~0.05重量%の範囲である。

【0011】本発明の(b)成分であるビタミンA類等を可溶化する非イオン界面活性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン( $p=60$ )硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール(25)モノステアレート、ポリオキシエチレン( $p=20$ )ソルビタンモノオレエートがある。具体的には日光ケミカルズ株式会社製ニッコールHCO-40, HCO-50, HCO-60, MYS-25, TO-10等がある。なお、 $p$ はエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。(b)成分の非イオン界面活性剤は、通常、組成物中に0.01~1.0重量%配合することができ、好ましくは0.05~0.5重量%の範囲である。

【0012】本発明の(c)成分であるソルビン酸類としては、ソルビン酸そのもの他に、そのナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。具体的には、和光純薬工業株式会社製特級ソルビン酸等がある。(c)成分のソルビン酸類は、通常、組成物中に0.05~3.0重量%配合することができ、好ましくは、0.1~1.0重量%の範囲である。

【0013】また、本発明の可溶化点眼剤には必要に応じて、他のビタミン類、イブロントニアミノカプロン酸、グリチルリチン酸二カリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ナフアゾリン、アスパラギン酸カリウム、硫酸亜鉛、スルファメトキサゾール、アラントイン、塩化リゾチームなどの薬剤；塩化カリウム、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどの等張化剤；クエン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、冰酢酸などの緩衝剤；マンニトールなどの糖類；1-メントールなどの香料等を配合することができる。

【0014】本発明の可溶化点眼剤の調製方法は特に問わないが、例えば、ビタミンAアセテートなどのビタミンA類またはカルボン酸誘導体を、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等の非イオン界面活性剤により水に可溶化する。ついで、ソルビン酸、必要に応じてイブロントニアミノカプロン酸等の薬剤、更にクエン酸などの緩衝剤を加えてpHを調整することにより、防腐効果が高く、しかも眼に対する刺激性の少ない、可溶化点眼剤を得ることができる。本発明の可溶化点眼剤のpHは4~9の範囲にあることが好ましく、より好ましくは5~8.5である。液剤のpHが上記範囲を外れると、特に眼に対する刺激性が著しく強くなる。

【0015】

【発明の効果】本発明によれば、ビタミンA類および/またはカルボン酸誘導体を非イオン界面活性剤により可溶化した点眼剤において、ソルビン酸を配合することにより、防腐効果が高くかつ眼に対する刺激性を低減することができる。

【0016】

【実施例】

実施例1

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5g、ビタミンAパルミテート(170万国際単位)0.2gを加温溶解する。これにソルビン酸1.0g、塩化ナトリウム9.0g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

【0017】実施例2

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)0.1g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)5.0g、ビタミンAアセテート(170万国際単位)0.03gを加温溶解する。これにソルビン酸ナトリウム0.5g、塩化ナトリウム9.0g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

【0018】実施例3

ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-50)10.0g、ビタミンAアセテート(170万国際単位)1.0gを加温溶解する。これにソルビン酸2.0g、塩化ナトリウム9.0g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを8.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

【0019】実施例4

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)5.0g、レチノール(170万国際単位)0.5gを加温溶解する。これにソルビン酸カリウム30.0g、塩化ナトリウム9.0g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.03gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

【0020】実施例5

ポリエチレングリコール(25)モノステアレート(ニッコールMYS-25)3.0g、ビタミンAパルミテート(170万国際単位)0.2gを加温溶解する。これにソルビン酸カリウム1.0g、塩化ナトリウム9.

0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを5.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0021】実施例6

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3.0 g、6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)ピリジン-3-カルボン酸0.2 g、ビタミンAパルミテート(170万国際単位)0.2 gを加温溶解する。これにソルビン酸ナトリウム1.0 g、塩化ナトリウム9.0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0022】実施例7

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3.0 g、5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)ピリジン-2-カルボン酸0.5 gを加温溶解する。これにソルビン酸カリウム1.0 g、塩化ナトリウム9.0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを8.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0023】実施例8

ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-50)3.0 g、3-ヒドロキシ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)安息香酸0.2 gを加温溶解する。これにソルビン酸1.0 g、塩化ナトリウム9.0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0024】比較例1

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3.0 g、ビタミンAパルミテート(170万国際単位)0.2 gを加温溶解する。これに塩化ベンゼトニウム0.05 g、塩化ナトリウム9.0 g、

表1：評価結果

	実施例							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>防腐効力</b>								
Ps. aeruginosa	○	○	○	○	○	○	○	○
E. coli.	○	○	○	○	○	○	○	○
A. niger	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>眼に対する刺激性</b>								
	○	○	○	○	○	○	○	○

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0025】比較例2

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)5.0 g、ビタミンAアセテート(170万国際単位)1.0 gを加温溶解する。これに塩化ベンゼトニウム0.1 g、塩化ナトリウム9.0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

#### 【0026】比較例3

ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-50)3.0 g、3-ヒドロキシ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニルカルバモイル)安息香酸0.2 gを加温溶解する。これにメチルパラベン0.5 g、プロピルパラベン0.3 g、塩化ナトリウム9.0 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.1 gを混合し、水酸化ナトリウムと希塩酸でpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。

【0027】《評価方法》防腐効力は、石関の試験方法(防菌防黴、12, 293(1984))により評価した。培地に添加する菌の種類としては、*Ps. aeruginosa*, *E. coli.*, *A. niger*を使用した。表1及び表2中の凡例は、○：添加した各菌数に対する2週間放置後の菌数の割合が0～3%、△：同4～20%、×：同20%以上を各々表わす。

【0028】また、眼に対する刺激性の評価は、厚生省科学報告(昭和45年)における点眼用保存剤粘膜刺激性試験短期試験方法に準じて行った。表1及び表2中の凡例は、○：Draize法による平均評点が0以上2点未満、△：同2以上5点未満、×：同5点以上を表わす。実施例1～8及び比較例1～3の防腐効力及び眼に対する刺激性の評価結果一覧を表1および表2に示した。

#### 【0029】

##### 【表1】

【0030】

【表2】

表2：評価結果

	比較例		
	1	2	3
防腐効力			
Ps.aeruginosa	△	×	×
E.coli.	△	×	×
A.niger	△	△	×
眼に対する刺激性	○	×	○